

**INVASIIVISET BETA-HEMOLYYTTISET STREPTOKOKKI-INFEKTIOT PPSHP:N
ALUEELLA VUOSINA 2012–2013**

Kukka, Antti
Invasiiviset beta-hemolyyttiset
streptokokki-infektiot PPSHP:n
alueella vuosina 2012–2013
Sisätautien klinikka
Oulun yliopisto
Tammikuu 2015
Ohjaaja: Oyl. Dos. Heikki Kauma

TIIVISTELMÄ

Sukunimi, Etunimi: Kukka, Antti

Syventävien opintojen tutkielma: Invasiiviset beta-hemolyyttiset streptokokki-infektiot PPSHP:n alueella vuosina 2012–2013

23 sivua

Beta-hemolyyttiset streptokokit ovat gram-positiivisia kokkibakteereita, jotka kykenevät aiheuttamaan pinnallisia ja syviä infektiota. Tämä Oulun yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan syventävien opintojen tutkielma selvitti retrospektiivisen poikittaistutkimuksen avulla beta-hemolyyttisten streptokokkibakteerien aiheuttamia invasiivisia infektiota Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiriin (PPSHP) alueella vuosina 2012–2013.

Tuona aikana Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) mikrobiologian laboratoriossa todettiin 138 invasiivista beta-hemolyyttistä streptokokkilöydystä. Näistä 102:sta oli merkintöjä OYS:n potilasasiakirjoissa, jotka kattavat OYS:n ja Oulaskankaan aluesairaalat. Tutkimuksen lopullisena aineistona oli siis 102 potilasta. On mahdollista, että 36 potilaan tietojen puute luo tutkimukseen valikoitumisharhan. Potilasasiakirjojen perusteella kerättiin tiedot potilaiden infektioiden aiheuttajista, altistavista tekijöistä, kliinisistä ilmentymistä, komplikaatioista ja hoidosta. Löydöksiä verrattiin etupäässä viimeaikaisiin pohjoismaisiin tutkimuksiin.

Yksi tutkimuksen merkittävimmistä tuloksista oli C- ja G-ryhmän streptokokkien ilmaantuvuuden nousu. Tätä selittää väestön ikääntyminen, sillä bakteeria esiintyy erityisesti iäkkäillä ja perussairailta, mikä todettiin myös tässä tutkimuksessa. Ilmaantuvuuden laskemista sotki kuitenkin tutkimussairaaloiden ulkopuolella hoidettujen potilaiden tietojen puute.

Infektioden kliiniset ilmentymät vastasivat aiempien tutkimusten tuloksia. Aiheuttajaryhmistä *Str. pyogenesiä* esiintyi ennen kaikkea nuorilla potilailla. Tälle ryhmälle tyypillistä oli voimakas immunivaste infektiolle, mutta myös nopea paraneminen. *Str. pyogenes* aiheutti muita ryhmiä enemmän pneumonioita. *Str. agalactiaeta* todettiin vastasyntyneillä ja elimistön immunivaste näille infektiolle oli muita ryhmiä lievempi. C- ja G-ryhmän infektiolle tyypillistä oli perussairauksien ja iäkkyuden lisäksi muita pitempi hoitoaika.

Merkittävä löydös oli myös aiempiin tutkimuksiin verrattuna korkeampi tehohoidon tarve ja matalampi kuolleisuus, mikä todettiin kaikissa bakteeriryhmissä. Myös vakavia komplikaatioita kuten nekrotisoivaa faskiittia ja streptokokin aiheuttamaa toksista shokkioireyhtymää esiintyi odotettua vähemmän erityisesti *Str. pyogenes*-ryhmässä. Näitä löydöksiä selittää osin tutkimusasetelmaan liittynyt valikoitumisharha.

Huomioitavaa on myös kansallisten hoitokäytäntöjen vastainen antibioottien käyttö tutkimuksen kohteena olleissa sairaaloissa. Vain 22,5 % potilaista sai suositusten mukaisesti G-penisilliiniä. *Str. pyogenesin* hoidossa suositeltua klindamysiiniä annettiin vain 58,3 %:ssa tapauksista. Hoitoaika oli kaikilla aiheuttajabakteereilla keskimäärin ohjeiden yläkanttiin.

Tutkimus perusteella jää auki vielä paljon kysymyksiä invasiivisten beta-hemolyyttisten streptokokki-infektioiden epidemiologiasta ja hoidosta PPSHP:n alueella. Jatkossa tulisi pyrkiä laajentamaan potilasaineisto myös muihin alueen terveydenhuollon yksiköihin ja pidemmälle aikavälille.

Avainsanat: beta-hemolyyttinen, epidemiologia, hoito, kliininen ilmentymä, streptokokki

SISÄLLYSLUETTELO:

1. Johdanto	1
1.1. Beta-hemolyyttisten streptokokkien mikrobiologia ja epidemiologia	1
1.2. Beta-hemolyyttisten streptokokkien aiheuttamat infektiot	3
1.3. Beta-hemolyyttisten streptokokki-infektioiden hoito	6
2. Tutkimusmenetelmät	6
3. Tulokset	7
3.1. Ilmaantuvuus	7
3.2. Potilasaineistoa kuvaavat muuttujat	8
3.3. Infektioille altistavat tekijät	9
3.4. Infektioita kuvaavat tekijät	11
3.5. Infektioiden antibioottihoito	16
4. Johtopäätökset	17
5. Kirjallisuusluettelo	22

1. JOHDANTO

Tämä on Oulun yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan syventävien opintojen tutkielma, jossa tutkittiin Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) vuosina 2012–2013 diagnosoituja ja hoidettuja invasiivisia beta-hemolyyttisiä streptokokki-infektioita. Tutkielmaan valikoituivat retrospektiivisesti kaikki potilaat, joilla oli kyseisenä aikana todettu OYS:n mikrobiologian laboratoriossa positiivinen veri- tai likvorviljelöydös ja joiden hoidosta oli merkintä OYS:n potilasasiakirjoissa. Hoitoa verrattiin kotimaisiin ja kansainvälisiin suosituksiin sekä aiemmissa tutkimuksissa todettuihin ilmaantuvuus-, komplikaatio- ja kuolleisuuslukuihin.

1.1. Beta-hemolyyttisten streptokokkien mikrobiologia ja epidemiologia

Beta-hemolyttiset streptokokit ovat pyöreitä gram-positiivisia kokkibakteereita, jotka aiheuttavat ihmisillä sekä pinnallisia että invasiivisia infektioita. Nimensä ne ovat saaneet kyvystään tuhota verimaljalla viljeltynä punasoluja beta-hemolyttisesti. Beta-hemolyttiset streptokokit on perinteisesti jaoteltu soluseinän Lancefieldin antigeenien mukaan A, B, C ja G-ryhmiin. Kullakin ryhmällä on omat tyypilliset patomekanisminsa ja sairautensa. Useiden eri beta-hemolyttisten streptokokkikantojen genomi on viime vuosina selvitetty ja ymmärrys bakteerin mikrobiologiasta on lisääntynyt. Kaikkia beta-hemolyttisiä streptokokkeja esiintyy ihon ja limakalvojen normaalifloorassa sekä usein myös suolistossa. Näiden alueiden suojaamurien murtuessa ne voivat vereen päästessään aiheuttaa henkeä uhkaavia yleisinfektioita. Myös streptokokkipneumonia ja -virtsatietulehdus voivat muuttua septiseksi (1, 2).

A-ryhmän beta-hemolyttinen streptokokki (GAS) tunnetaan nimellä *Str. pyogenes*, ja se on ryhmistä patogeenisin. Sen merkittävin virulenssitekijä on soluseinämän M-proteiinit, joista osa kykenee suojaamaan bakteeria leukosyyttien fagosytoosilta (1). Nykyään M-proteiinin serotyypityksen on korvannut genotyypitykseen perustuva emm-tyypitys (3). Emm-proteiinin 1 tai 3 omaavat kannat ovat erityisen virulentteja ja muita useammin yhteydessä henkeä uhkaaviin invasiivisiin infektioihin. Elimistö tuottaa vasta-aineita M-proteiineja vastaan, mutta bakteerin muuntuvuus ja hankitun immuniteetin heikkeneminen aiheuttavat väestössä uusiutuvia epidemioita (1). GAS:n jälkitautina esiintyvän reumakuumeen on arveltu johtuvan M-proteiinivasta-aineiden ristireagoinnista sydänlihassolujen kanssa. Antigeenien vaihtelevuus ja samankaltaisuus elimistön omien solujen kanssa on toistaiseksi estänyt rokotteen

kehittämisen GAS:a vastaan. Toinen tärkeä virulenssitekijä on GAS:a suojaava hyaluronihappokapseli, joka muistuttaa niin paljon ihmisen elimistön omaa hyaluronaattia, ettei elimistö osaa muodostaa vasta-aineita sitä vastaan. Bakteeri myös tuottaa soluja vaurioittavaa streptolysiini O:ta sekä useita muita eri eksotoksiineja, joilla on yhteys sekä tulirokkoon että hengenvaaralliseen streptokokin aiheuttamaan toksiseen shokkioireyhtymään (strep. TSS). Strep. TSS voi johtaa monielinvaurioon (4).

Suomessa mikrobiologian laboratoriot ilmoittavat kaikki invasiiviset GAS-infektiot suoraan Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) rekisteriin, ja siten sen kansallisesta ilmaantuvuudesta on olemassa tarkka tieto. Maanlaajuisesti veriviljely- ja/tai likvorpositiivisten GAS-infektioiden määrä on ollut viimeisen kymmen vuoden aikana vaihdellut välillä 2,0–4,1/100000/v (110–220 kpl/v). PPSHP:n alueella ilmaantuvuus on ollut 2–5/100000 (8–20 kpl/v). Koko maassa ilmaantuvuuden huippu osui vuoteen 2008, kun taas PPSHP:n alueella se oli vuonna 2013 (5). Myös Ruotsissa on raportoitu invasiivisten GAS-infektioiden lisääntymistä (vuonna 2012 6,1/100000 verrattuna vuosien 2006–2011 lukuun 2,5–5,0/100000) (6). Aiemmin lasten ja vanhusten tai yleissairaiden tautina pidettyä GAS:a esiintyy nykyään myös aiemmin terveillä nuorilla aikuisilla, ja ilmaantuvuus on kasvussa maailmanlaajuisesti (4).

Lancefieldin jaottelun mukaisia C- ja G-ryhmän beta-hemolyyttisiä streptokokkeja (GCS ja GGS) esiintyy ihmisten lisäksi eläimissä, joista ne voivat tarttua ihmisiin. Suurin osa ihmisille haitallisista kannoista luokitellaan nykyään samaan lajiin *Str. dysgalactiae* subs. *equisimilis*. Lisäksi esiintyy ainakin *Str. zooepidemicus* – nimellä tunnettua GCS:a, joka voi aiheuttaa ruokaperäisiä epidemioita. Tämän tutkimuksen aineistossa C- ja G-ryhmän streptokokit yhdistettiin samaan GCGS-ryhmään. Mikrobiologisilta ominaisuuksiltaan nämä kaikki muistuttavat A-ryhmän beta-hemolyyttistä streptokokkia ja tuottavat myös samankaltaista streptolysiini O:ta sekä tiettyjä M-proteiineja (7). *Str. dysgalactiae* subs. *equisimilis* -bakteremian ilmaantuvuus on Suomessa vuosina 2002 – 2011 suurentunut 1,5:stä 2,6:een 100000:ta asukasta kohti, joskin Tampereen seudulla on todettu vielä tätäkin korkeampia ilmaantuvuuslukuja (8, 9). Toisin kuin muita beta-hemolyyttisiä streptokokkeja, THL ei systemaattisesti rekisteröi C- ja G-ryhmän streptokokkitartuntoja.

B-ryhmän beta-hemolyyttinen streptokokki (GBS) on toiselta nimeltään *Str. agalactiae*. Sen merkittävimpiä virulenssitekijöitä ovat kapselin polysakkaridit, jotka suojaavat bakteeria

fagosytoosilta. Äidin kehittämät polysakkaridivasta-aineet suojaavat sikiötä ja vastasyntynyttä infektiolta (1).

GBS on yleisin vastasyntyneen bakteerisepsiksen aiheuttaja. Vastasyntyneiden GBS-sepsisten ilmaantuvuus on vuosina 1995–2011 Suomessa ollut luokkaa 0,4-1,0/1000 elävänä syntynyttä. Todellinen tautitaakka voi kuitenkin olla jopa kolminkertainen, sillä vain osa tapauksista saadaan viljelyllä kiinni (10). Viimeisen kahdenkymmen vuoden aikana GBS-infektioiden määrä on ollut maailmanlaajuisesti nousussa (11). Myös aikuisten tapaukset huomioiden veri- ja/tai likvorviljelypositiivisia GBS-infektioita on Suomessa ollut vuosina 2003–2013 170–294/v huipun asettuessa vuoteen 2010. Ilmaantuvuus vastaavalla ajalla on ollut luokkaa 3,1–5,4/100000/v. PPSHP:n alueella tapauksia on ollut 12–25/v (ilmaantuvuus 3–6,2/100000/v) (5).

1.2. Beta-hemolyyttisten streptokokkien aiheuttamat infektiot

Kaikkia beta-hemolyyttisiä streptokokkeja esiintyy ihon ja limakalvojen normaalifloorassa. Kaikki ne myös kykenevät aiheuttamaan vakavia invasiivisia infektioita erityisesti yleissairailta. Leviäminen tapahtuu tyypillisesti pisara- tai kosketustartuntana. Infektioporttina toimii usein ihorikkouma.

GAS on yleinen pinnallisten bakteeri-infektioiden aiheuttaja. Se leviää yleensä hengitystie-eritteiden välityksellä. Tutkimusten mukaan noin 15–20 % koululaisista kantaa GAS:a oireettomina ylähengitysteissään, missä se voi aiheuttaa streptokokkipharyngotonsilliittia. Ihokantajuutta esiintyy epidemioina. Yleisimmät pinnalliset ihon sairaudet ovat märkärupi, ruusu ja siihen läheisesti liittyvä selluliitti. Ihorikkeymistä virulentit kannat voivat levitä lähikudoksiin ja verenkiertoon aiheuttaen nopeasti etenevää nekrotisoivaa faskiittia, johon voivat liittyä myosiitti ja strep. TSS. Kaikki nämä tautimuodot ovat usein monibakteerisia ja vaativat laajakirjoisia i.v. antibiootteja ja tehohoitoa. Kuolleisuus näihin infektiioihin on nykyaikanakin edelleen 20–70 % luokkaa (1, 4).

Nekrotisoivassa faskiitissa tulehdus on ihonalaisissa kudoksissa ja pääoireena on poikkeuksellisen kova kipu usein suhteessa siistin näköisellä iholla. Korkea kuume ja yleistilan lasku tulevat nopeasti. Vasta myöhemmin ihoalue turpoaa ja muuttuu tumman punasinerväksi tai jopa harmaaksi. Myös rakkulointia voi esiintyä. Hoitona on antibiootin lisäksi alueen välitön kirurginen avaus ja puhdistus.

Toksisessa shokkioireyhtymässä bakteerin erittämien toksiinien aikaan saama sytokiinien vapautuminen aiheuttaa shokin ja monielinvaurion. Myös tässä tapauksessa on tärkeää paikantaa ja revisoida alkuperäinen infektiotokos. Lisäksi tutkimusten mukaan on mahdollista, että suonensisäisesti annosteltu immunoglobuliini voisi auttaa vähentämään toksiineja (4).

Pelkkä GAS-bakteremia ilman edellä mainittuja kliinisiä ilmentymiä on myös vakava sairaus, jossa kuolleisuus on vaihdellut 27–38 %:n tienoilla (4). Sen oireita ovat kuume, yleistilan lasku, sekavuus, uneliaisuus, pahoinvointi, takykardia, hypertensio ja kipu (3). Pirkanmaalla tutkitussa 92 GAS-potilaan sarjassa kaikkien veriviljelypositiivisten potilaiden kuolleisuus oli kuitenkin vain 15 % (12). Lymphangiitti, artriitti, endokardiitti, meningiitti ja pneumonia ovat muita esimerkkejä invasiivisista GAS-taudeista. Myös lukuisia muita harvinaisia taudinkuvia on kuvattu. Lisäksi varsinkin pinnallisiin streptokokki-infektioihin liittyy useita autoimmuuniperäisiä tauteja, joiden käsittely ei kuitenkaan kuulu tämän tutkielman aihealueeseen (4). Tehohoidon tarve invasiivisissa GAS-infektioissa on tyypillisesti muita ryhmiä korkeampi, noin 25–30 %:n luokkaa (13, 14).

GCS:n ja GGS:n aiheuttamat taudit ovat samankaltaisia kuin GAS:n, ja niihin liittyy samankaltaisia autoimmuunijälkitauteja. Myös näiden bakteereiden aiheuttamiin septisiin infektiioihin liittyy korkea kuolleisuus (21–38 %) ja tehohoidon tarve (7–15 %) (7, 13, 14). Pirkanmaalla tutkitussa sarjassa pelkän GCS-bakteremian mortaliteetti oli 22 % ja GGS:llä 15 % (12). Kuolleisuuden on todettu olevan yhteydessä altistavien tekijöiden vakavuuteen. Näitä tekijöinä ovat erityisen usein ihorikkouma ja maligniteetit, mutta myös alkoholismi, diabetes, sydäntaudit ja neurologiset sairaudet (7).

GBS on tunnettu ja yleisin neonataalisepsiksen aiheuttaja, mutta tämän lisäksi se aiheuttaa invasiivisia infektiota myös aikuisilla. Jopa kaksi kolmasosaa tapauksista on nykyään aikuisilla. Erityisen alttiita ovat raskaana olevat naiset, iäkkäät sekä ihmiset, joilla on jokin merkittävä yleissairaus. Tunnettuja altistavia sairauksia ovat esimerkiksi diabetes, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, alkoholismi, sydän- tai verisuonisairaus, maligniteetti ja keuhkosairaus. Sepsisten lisäksi esiintyy GBS:n aiheuttamaa pneumoniaa, endokardiittia, artriittia, osteomyeliittia, meningiittia sekä ihon ja pehmytkudoksen infektiota. Aikuisten kuolleisuus invasiivisiin GBS-infektioihin on ollut 5–25 %:n luokkaa perussairauksista riippuen (11). Pirkanmaalla tutkitussa 76 bakteremiapotilaan joukossa se oli 7 % (12). Tehohoitoon joutuu noin 10–15 % (13, 14).

Vastasyntyneillä erotetaan kaksi eri GBS-sepsiksen muotoa. Varhaiset taudit (<7 vuorokauden ikäisillä) ovat yleisempiä ja saavat alkunsa tartunnalla äidistä lapseen synnytyksen yhteydessä tai jo kohdussa. Myöhäisten tautien (7–89 vuorokautta) tartuntamekanismi ei ole yhtä hyvin tunnettu (1). Bakteeria esiintyy fertiili-ikäisten naisten anogenitaalialueella noin 10–30 %:lla. Vastikään tehdyn selvityksen mukaan tamperelaisten synnyttäjien seulontanäytteistä oli kolonisoituneita 15 % ja helsinkiläisten näytteistä 20 %. Kuitenkin vain puolet GBS-kantajanaisten lapsista saa bakteerin ja heistä vain 1-2 % sairastuu invasiiviseen infektiin. Suurentunut riski sairastua on ennenaikaisilla vauvoilla (<h 37), sekä niissä tapauksissa, joissa aika kalvojen puhkeamisesta synnytykseen on yli 18 tuntia. Myös äidin kuume synnytyksen yhteydessä, runsas GBS-kolonisaatio ja aiempi GBS- sepsikseen johtanut synnytys lisäävät riskiä (10). Vastasyntyneen GBS-sepsiksen oireet alkavat keskimäärin jo 12 tunnin kohdalla ja niitä ovat letargia, huono ruokahalu, lämpötilan nousu tai lasku, valittava ääntely, kalpeus ja hypotensio. Pelkän bakteremian (85 %) lisäksi yleisiä kliinisiä ilmenemisiä ovat meningiitti (10 %) ja pneumonia (5 %). Kuolleisuus on 5–10 %:n luokkaa. Myöhäisissä yli seitsemän päivän kohdalla ilmenevissä infektioiden osuus lisääntyy, ja myös muita fokuksia kuten osteomyeliitti ja septinen artriitti ilmenee. Altistavia tekijöitä ovat ennenaikaisuus ja obstetriset komplikaatiot. Oireet ovat samankaltaisia kuin varhaisissa infektioiden, mutta kuume usein puuttuu. Kuolleisuus on jonkin verran matalampi (3–5 %) (11).

GBS:n tarttumista lapseen voidaan tehokkaasti ehkäistä synnytyksen yhteydessä äidille annettavalla mikrobilääkeprofylaksialla. Vuodesta 2013 tämä on Suomessa ollut käytössä osana THL:n kansallista äitiyshuollon suositusta. Kaikilta raskaana olevilta suositellaan seulottavaksi GBS emättimen ulkosuulta ja peräaukosta raskausviikolla 35+0–36+6. Raskaudenaikaista antibioottihoitoa GBS:n häätämiseksi ei suositella, mutta synnytyssairaalassa annetaan bakteerin kantajille mikrobilääkeprofylaksi synnytyksen käynnistyttyä. Samoin jos aiemmin syntyneellä lapsella on ollut GBS-infektio, äidillä on aiemmin ollut GBS-sepsis tai hänellä on todettu muussa näytteessä GBS raskausaikana, annetaan mikrobilääkeprofylaksi synnytyksen aikana (15). Oulun yliopistollisessa sairaalassa annetaan profylaksia GBS-testituloksen ollessa tuntematon tai positiivinen kaikissa ennenaikaisissa synnytyksissä (< h37+0). Täysiaikaisissa synnytyksissä profylaksia annetaan lapsiveden menon pitkittyessä (>18 t) tai äidin kuumeillessa (>38,0). Profylaksia toteutetaan ensisijaisesti G-penisilliinillä (aloitusannos 5 milj. ky i.v., jatkossa 2.5 milj. ky i.v. joka neljäs tunti) (16). Suomen käytäntö vastaa USA:n ja useimpien Euroopan maiden suosituksia. GBS:a vastaan on kehitteillä rokote, joka toivottavasti tekee profylaksian tarpeettomaksi (10).

1.3. Beta-hemolyyttisten streptokokki-infektioiden hoito

Streptokokki-infektioiden hoito on periaatteessa helppoa, sillä kaikki beta-hemolyyttiset streptokokit ovat herkkiä penisilliineille ja kefalosporiineille. Suomessa märkänäytteistä eristettyjen GAS-kantojen resistenssi klindamysiiniä ja erytromysiiniä vastaan oli vuonna 2012 selvässä nousussa ollen noin 9 % luokkaa aiempaan 2 %:iin verrattuna (17). Streptokokki-infektioiden ensisijaisena hoitona ovat edelleen penisilliinijohdokset. Erityisesti vakavissa ja syvissä infektioiden se kannattaa yhdistää klindamysiiniin, sillä klindamysiini vaikuttaa myös jakautumattomassa tilassa oleviin bakteereihin sekä toimii bakteerien M-proteiini- ja sytokiinituotantoa vastaan. Invasiivisessa GAS:ssa G-penisilliini (4 milj. ky x 6/vrk i.v.) ja klindamysiini (600 mg x 4/vrk i.v.) – yhdistelmä on ensisijainen lääke. Muiden beta-hemolyyttisten streptokokkien aiheuttamissa bakteremioissa suositetaan suuriannoksista G-penisilliiniä (4 milj. ky x 6/vrk i.v.) (4). Käytännössä epäselvän sepsiksen hoito aloitetaan usein laskimonsisäisellä kefuroksiimilla (1,5 g x 3 - 4/vrk). Veriviljelyvastauksen saavuttua hoito suositetaan vaihtamaan suunnatusti G-penisilliiniin. Nekrotisoivassa infektiossa aloitetaan laajakirjoisella mikrobilääkehoidolla, esimerkiksi karbapeneemi (1 g x 3/vrk i.v.) tai piperasilliini-tatsobaktaami (4 g x 3/vrk i.v.), sillä hoidon tulee kattaa niin gram-positiiviset kokkibakteerit, anaerobiset bakteerit kuin gram-negatiiviset sauvabakteeritkin. Mikäli näiden infektioiden aiheuttajaksi paljastuu A-streptokokki, lääkitys on syytä vaihtaa G-penisilliiniin ja klindamysiiniin (3). Kokonaishoitoaika on tapauksesta riippuen tyypillisesti 10–21 vuorokautta.

2. TUTKIMUSMENETELMÄT

Tutkimusta varten kerättiin tiedot OYS:n mikrobiologian laboratorion veri- ja likvorviljelyllä todetuista beta-hemolyyttisistä streptokokkilöydöksistä vuosilta 2012–2013. Yhteensä positiivisia viljelylöydöksiä oli 138 kappaletta. Seuraavaksi käytiin läpi OYS:n tietokantaan tallennetut potilaiden sairauskertomukset, ja näistä kerättiin systemaattisesti tiedot tutkimusasetelmaan vastaamiseksi. OYS:ssa ja/tai Oulaskankaan aluesairaalassa (OAS) hoidettuja potilaita oli 102 kappaletta (73,9 %), jotka siis muodostivat tutkielman lopullisen potilaskohortin. Loput 36 (26,1 %) potilasta on hoidettu alueen terveystieteiden vuodeosastoilla, Oulun kaupunginsairaalassa ja Raahen aluesairaalassa, eikä heidän potilastietojaan ollut käytettävissä. On mahdollista, että yliopisto- ja aluesairaalahoitoon

päätynyt joukko ei edusta kaikkia sairastuneita potilaita, ja siten tutkimusasetelmaan sisältyy valikoitumisharhaa.

Tutkittavia muuttujia olivat sairauksien ilmaantuvuus, altistavat tekijät, ilmiasu, hoitoon liittyvät muuttujat, komplikaatiot ja kuolleisuus. Tilastollinen analyysi suoritettiin IBM SPSS-ohjelmaa käyttäen. Luokkamuuttujille laskettiin Pearsonin Chin neliön p-arvot tai Fisherin p-arvo (Fisher mikäli soluista yli 20 %:ssa n oli alle 5). Jatkuville muuttujille käytettiin normaalijakaumilla t-testiä ja vinoilla jakaumilla t-testiä ja/tai Mann-Whitneyn U-testiä. P-arvoa alle 0,05 pidettiin merkittävänä.

Kyseessä on siis retrospektiivinen poikittaistutkimus, jonka heikkous on tiedonkeruun epäluotettavuus potilasasiakirjamerkintöjen pohjalta. Lisäksi lopullinen käsitelty potilasjoukko jäi pieneksi tilastollista analyysiä varten. Terveyskeskuksissa ja aluesairaaloissa hoidettujen potilaiden hoitotulokset saattoivat erota yliopisto- ja aluesairaalan tuloksista, mikä voi vääristää johtopäätöksiä.

Tutkielman löydöksiä verrattiin Ovid Medline-tietokannasta termeillä ”bacteremia” + ”beta-haemolite streptococcus” löydettyihin uusimpiin artikkeleihin sekä THL:n tietoihin ilmaantuvuudesta. Kotimaiset ja pohjoismaiset katsaukset ja tutkimukset olivat ensisijaisia tiedonlähteitä. Lisäksi tiedonhakuun käytettiin infektiotautien perusoppikirjoja.

3. TULOKSET

3.1. Ilmaantuvuus

Tutkimuksessa laskettiin invasiivisten streptokokkien ilmaantuvuus Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin alueella käyttäen vuoden 2013 väkilukua 403555. Kahden vuoden seuranta-aikana todettuja infektioita oli yhteensä 138 kappaletta. Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli siis 17,1/100000/v.

Tutkielman lopullisen potilasaineiston (n=102) jakauma oli seuraava: GAS 36 kpl (35,3 %), GBS 35 kpl (34,3 %) ja GCGS 31 kpl (30,4 %). Koska tietoa 36 muualla hoidetun potilaan aiheuttajabakteereista ei ollut saatavilla, laskettiin infektioiden ilmaantuvuus olettamalla, että

kaikkien tapausten jakauma olisi samankaltainen. Tällöin kokonaisilmaantuvuudeksi 2012–2013 saatiin: GAS 49 kpl eli 6,0/100000/v, GBS 47 kpl eli 5,9/100000/v ja GCGS 42 kpl eli 5,2/100000/v.

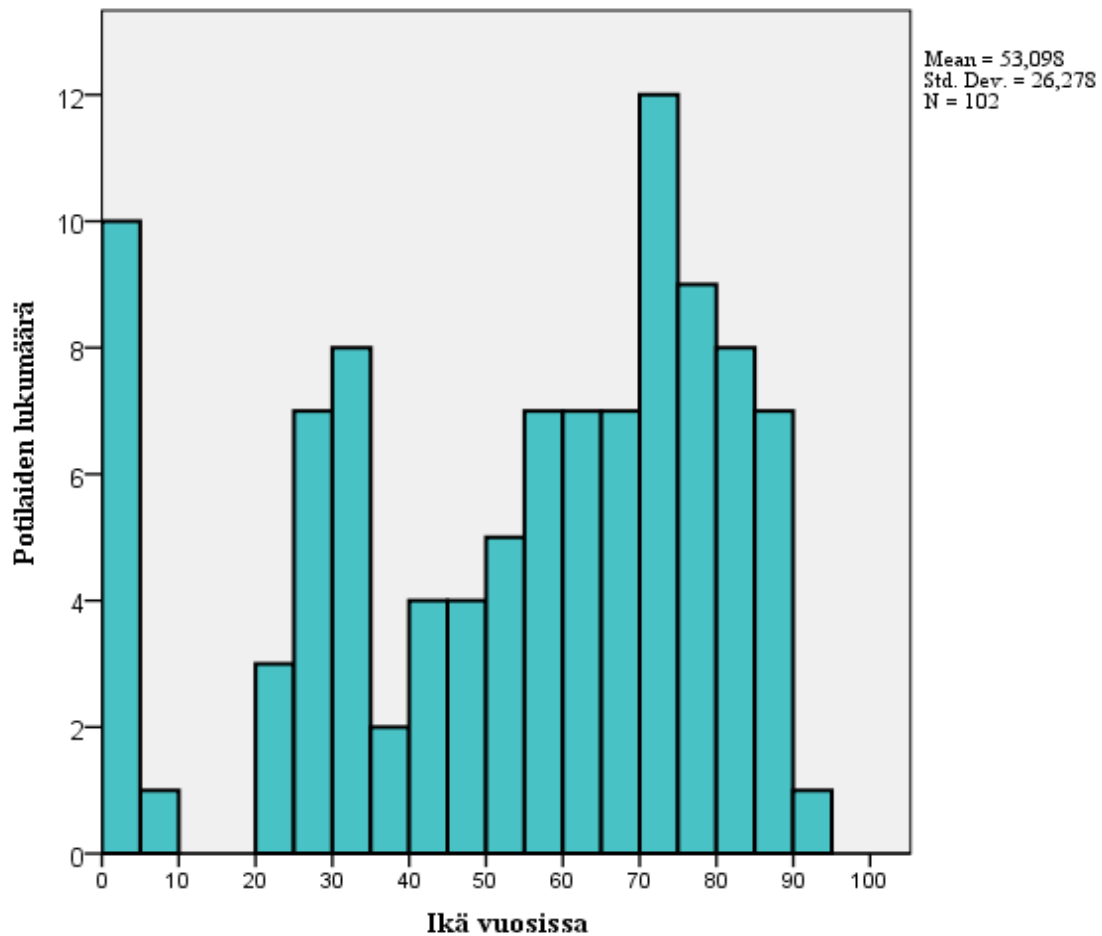
Analyysissä käytetty 102 potilaan ryhmä sisältää 10 kappaletta vastasyntyneen infektioita (10,2 %), jotka olivat kaikki GBS-ryhmää. PPSHP:n alueella oli vuosina 2012–2013 noin 5800 synnytystä per vuosi. Kun kaikki vastasyntyneet on oletettavasti hoidettu yliopistosairaalassa, vastasyntyneiden infektioiden ilmaantuvuudeksi saadaan 0,9/1000 synnytystä/v.

Monimikrobiaalisia infektioita oli 8 kappaletta (7,8 %). Luku sisältää 2 potilasta, joilla todettiin 2 eri streptokokkia (GBS ja GCGS). Molemmat potilaat on käsitelty aineistossa pelkästään GBS-ryhmään kuuluvina.

3.2. Potilasaineistoa kuvaavat muuttujat

Potilaista 61 (59,8 %) oli naisia ja 41 (40,2 %) miehiä. Naisten suurempi osuus selittyy osittain lapsivuodeajan infektioilla, joita oli 8 kpl (12,8 %). Näistä 6 oli varhaisia (0-7 vrk synnytyksestä) ja 2 myöhäisiä (8-42 vrk synnytyksestä). Vastasyntyneiden infektioita oli 10 kpl (10,2 %), joista 5 kpl varhaisia (0-7 vrk syntymästä) ja 5 kpl myöhäisiä (8-89 vrk syntymästä).

Potilaat olivat iältään keskimäärin 53,1-vuotiaita. Mikäli joukosta poistetaan vastasyntyneet, oli keski-ikä 58,9 vuotta. Ikäjakauma on esitetty kuvassa 1. Aiheuttajabakteerien mukaisesti jaoteltuna GAS-ryhmäläiset olivat kaikki potilaat huomioiden keskimäärin 49,9-vuotiaita ja pelkät aikuiset huomioiden 51,1-vuotiaita. GBS-ryhmässä kaikkien potilaiden keski-ikä oli 45,1 v ja pelkkien aikuisten 63,1 v. GCGS-ryhmässä keski-ikä oli molemmissa tapauksissa 65,8 v. Tilastotieteellisessä tarkastelussa potilaat, joilla oli GAS-ryhmän bakteeri, olivat siis muita aikuispotilaita keskimäärin 13,5 vuotta nuorempia (95 % luottamusväli 5,0; 22,0 v, Pearsonin Chin neliö $p=0,002$). Vastaavasti GCGS-ryhmän potilaat olivat muita iäkkäämpiä sekä kun huomioidaan kaikki potilaat (keskimäärin 18,3 vuotta; 95% luottamusväli 9,2; 27,4 v; Pearsonin Chin neliö $p=0,000$) että kun huomioidaan pelkät aikuiset (keskimäärin 9,7 vuotta; 95% luottamusväli 1,1; 18,3 v; Chin neliö $p=0,027$).



Kuva 1: Potilaiden ikäjakauma (N=102)

Infektioista oli 87 kpl (85 %) avohoitoalkuisia (oireiden alku <48 t sairaalan tulosta). Loput tulivat terveyskeskuksista tai hoitolaitoksista. Infektion alkamispaikalla ei näyttänyt olevan tilastollisesti merkitsevää yhteyttä tehohoitoon joutumiselle tai kuolemille. Potilaista 97 kpl (95,1 %) oli saanut hoitoa OYS:ssa.

3.3. Infektioille altistavat tekijät

Potilaiden infektioille altistavia tekijöitä arvioitiin potilasasiakirjamerkintöjen perusteella. Menetelmää ei voi pitää täysin luotettavana, ja tilastollisten yhteyksien löytäminen osoittautui vaikeaksi.

Potilaalla määriteltiin olevan alkoholin liikakäyttöä, jos potilasasiakirjoissa oli merkintä alkoholin aiheuttamasta elinvauriosta tai jos hän oli ollut hoidossa alkoholin liikakäytön takia. Tällaisin edellytyksin 10 potilaalla (9,8 %) oli taustalla alkoholin liikakäyttöä. Mikäli lapset (11

kpl) jätetään huomioimatta, niin alkoholiongelmaisten osuus nousee 11,0 %:iin. Potilaista 22 (21,6 %) oli tupakoitsija tai entinen tupakoitsija. 48:sta (47,1 %) ei ollut tietoa asiakirjoissa, ja 32 (31,4 %) potilasta ei asiakirjojen mukaan tupakoinut.

Diabeetikkoja (tyyppi 1, 2 tai raskausdiabetes mainittu potilasasiakirjoissa) oli 22 kpl (21,6 %). Krooninen keuhkosairaus (astma, COPD, keuhkofibroosi jne.) oli 13:lla (12,7 %). Sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus kuten sepelvaltimotauti, ASO-tauti tai aivohalvauksen jälkitila oli 31:llä (30,4 %). Pelkkää verenpainetautiä ilman pääte-elinmanifestaatioita ei huomioitu. Sydän- ja verenkiertoelimistön sairaudet olivat erityisen yleisiä GCGS-ryhmässä, jonka potilaista 45,2 %:lla oli jokin tämän ryhmän sairaus (Pearsonin Chin neliö $p=0,032$). Maininta munuaisten vajaatoiminnasta tai kreatiniiniarvo $>150 \mu\text{mol/l}$ oli 7:llä (6,9 %). Potilaista 18:lla (17,6 %) katsottiin olevan merkittävä immunosuppressio (esim. solunsalpaajalääkitys, lymfooma tai leukemia, prednisoloni-lääkitys $>10\text{mg/vrk}$). Myös tässä ryhmässä GCGS-ryhmä oli yliedustettuna (Pearsonin Chin neliö $p=0,011$).

Edellä mainittuja perussairauksia todettiin kokonaispotilasaineistosta 58:lla (56,9 %). GAS-ryhmässä perussairaus oli 47,2 %:lla (ero muihin ei merkitsevä, Pearsonin Chin neliö $p=0,147$), GBS-ryhmässä vain 42,9 %:lla (Pearsonin Chin neliö $p=0,039$) ja GCGS-ryhmässä jopa 83,9 %:lla (Pearsonin Chin neliö $p=0,000$). GBS-ryhmän vähäinen sairastavuus selittyy sillä, että ryhmään kuuluvat vastasyntyneet, joilla ei kyseisiä kroonisia perussairauksia esiintynyt. Mikäli jakaumaa tarkasteltiin vain aikuisilla, voitiin todeta, että GAS-ryhmässä oli tilastollisesti muita vähemmän perussairauksia (48,6 vs. 63,7 %, Pearsonin Chin neliö $p=0,017$). GCGS-ryhmän korkeampi sairastavuus säilyi myös tässä tarkastelussa (Pearsonin Chin neliö $p=0,004$).

Yhteensä jokin altistava tekijä (perussairaus tai tupakointi tai alkoholinkäyttö) oli 63,7 %:lla. GAS-ryhmässä altistava tekijä oli 61,1 %:lla (ei eroa muihin, Pearsonin Chin neliö $p=0,685$), GBS-ryhmässä vain 48,6 %:lla (Pearsonin Chin neliö $p=0,021$) ja GCGS-ryhmässä jopa 83,9%:lla (Pearsonin Chin neliö $p=0,005$). Perussairauksien yleisyyttä ja niiden yhteyttä tehohoitoon joutumiselle on tarkasteltu taulukossa 1.

Taulukko 1: Tehohoitoon joutuneet potilaat altistavien tekijöiden mukaan jaoteltuna. Ensin kaikki potilaat, sitten pelkät aikuiset.

Kaikki potilaat n=102	Yhteensä (% kaikista potilaista)	Tehohoidetut kaikista potilaista n=34 (32,4%)	Ei tehohoitoa kaikista potilaista n=68 (67,6%)	P-arvo ¹²³
Sukupuoli mies (%)	41 (40,2%)	12 (29,3%)	29 (70,7%)	0,475 ¹
Ikä, keskiarvo v	53,1	49,8	54,7	0,436 ³
Alkoholin liikkäyttö (%)	10 (9,8%)	5 (50%)	5 (50%)	0,202 ²
Tupakointi (%)	22 (21,6%)	6 (27,3%)	16 (73,7%)	0,095 ¹
Diabetes (%)	22 (21,6%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	0,173 ¹
Krooninen keuhkosairaus (%)	13 (12,7%)	7 (53,8%)	6 (42,2%)	0,089 ²
Sydän- ja verenkiertosairaus (%)	31 (30,4%)	10 (32,3%)	21 (67,7%)	0,879 ¹
Munuaisten vajaatoiminta (%)	7 (6,9%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0,782 ¹
Immunosuppressio (%)	18 (17,6%)	8 (44,4%)	10 (53,6%)	0,270 ¹
Jokin perussairaus (%)	58 (56,9%)	22 (37,9%)	36 (62,1%)	0,258 ¹
Jokin altistava tekijä (%)	65 (63,7%)	22 (33,8%)	43 (66,2%)	0,884 ¹
Monimikrobiaalinen infektio (%)	8 (7,4%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0,252 ²
Nekrotisoiva infektio (%)	5 (4,9%)	3 (60%)	2 (40%)	0,205 ²
Kirurginen hoito (%)	18 (17,6%)	5 (26,3%)	14 (73,7%)	0,472 ¹
Kuollut 28pv sisällä (%)	5 (4,9%)	3 (60%)	2 (40%)	0,205 ²
Aikuiset n=91	Yhteensä (% aikuisista)	Tehohoidetut aikuiset n=26 (28,6%)	Ei tehohoitoa aikuiset n=65 (71,4%)	P-arvo ¹²³
Sukupuoli mies (%)	38 (41,8%)	11 (28,9%)	27 (71,1%)	0,902 ³
Ikä, keskiarvo vuosissa	59,4	65,2	57,1	0,084 ³
Alkoholin liikkäyttö (%)	10 (11,0%)	5 (50%)	5 (50%)	0,114 ²
Tupakointi (%)	22 (24,2%)	6 (27,3%)	16 (72,7%)	0,877 ¹
Diabetes (%)	22 (24,2%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	0,044¹
Krooninen keuhkosairaus (%)	13 (14,3%)	7 (53,8%)	6 (42,2%)	0,036²
Sydän- ja verenkiertosairaus (%)	31 (34,1%)	10 (32,3%)	21 (67,7%)	0,576 ¹
Munuaisten vajaatoiminta (%)	7 (7,7%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0,683 ¹
Immunosuppressio (%)	18 (19,8%)	8 (44,4%)	10 (53,6%)	0,096 ¹
Jokin perussairaus (%)	58 (63,7%)	22 (37,9%)	36 (62,1%)	0,009¹
Jokin altistava tekijä (%)	65 (71,4%)	22 (33,8%)	43 (66,2%)	0,078 ¹

¹ = Pearsonin Chin neliö ² = Fisherin testi (1-sided) ³ = t-testi

3.4. Infektioita kuvaavat tekijät

Infektion lähtökohta pystyttiin potilasasiakirjamerkintöjen perusteella arvioimaan 52 %:lla potilaista. Ryhmä tuntematon (48 %) sisältää myöhäiset (8-89 vrk) neonataalibakteremiat (5 kpl). Tunnetuista tartuntatavoista ylivoimaisesti yleisin paikka oli ihorikkeymä (56,6 % tunnetuista). Tämä ryhmä sisältää myös makuuhaavat ja krooniset haavat. Ihon jälkeen tulivat urogenitaalielimet (20,8 %), joista 72,7 % oli puerperaalisia infektioita, jotka kaikki oletettiin urogenitaali-alkuisiksi. Loput urogenitaali-alkuiset tapaukset olivat kaksi pyelonefriittiä ja yksi vulvakarsinooma. Neonataalisista bakteremioista välittömät (≤ 7 vrk) bakteremiat merkittiin aiempien tutkimusten perusteella äidistä lapseen tarttuneiksi (9,4 % tunnetuista). Ylähengitystie-alkuisia infektioita (sis. tonsilliitit jne.) oli varmistetusti vain 5,7 % tunnetuista. Ryhmä muut (7,5 % tunnetuista) sisältää mm. trauma-, pneumonia-, peritoniitti- ja likvordreeni-alkuiset infektiot. Koska lähtökohta voitiin arvioida vain noin puolella potilaista, eri tartuntamuotojen lukumäärät jäivät pieniksi eikä tilastollista eroavaisuutta bakteerien ja

lähtökohtien välillä voitu osoittaa lukuun ottamatta yhteyttä GBS-ryhmän ja äidistä lapseen tarttuneiden infektioiden välillä (Fisherin $p=0,004$).

Jokin toinen kliininen ilmentymä (pääinfektiofokus) bakteremian ohella identifioitiin potilasasiakirjamerkintöjen perusteella 87,3 %:lta (Taulukko 2). Mikäli potilaalla oli useampi tällainen fokus, kirjattiin ylös vain kliinisesti merkittävämpi. Pelkkä bakteremia oli siis 12,7 %:lla. Pelkkä bakteremia oli yhteydessä keskimäärin 99 mg/l matalampaan CRP:hen (135,2 vs. 234,6 mg/l; 95 %:n luottamusväli 45; 153 mg/l; t-testin $p=0,000$) ja 3,3 vuorokautta lyhempään kuumeen keston (1,4 vs. 4,7 vrk; 95 % luottamusväli 1,7; 4,9 vrk; t-testin $p=0,000$, Mann-Whitneyn U $p=0,009$). Potilaat, joilla oli pelkkä bakteremia, olivat myös muita nuorempia (t-testin $p=0,027$), mikä selittyy lasten suuremmalla osuudella tässä ryhmässä. Neonataali-infektioista 50 % oli pelkkiä bakteremioita.

Yleisin pääinfektiofokus oli iho ja pehmytkudos (märkäruupi, ruusu, selluliitti) 44,1 %:n osuudella kaikista infektiosta. Tämän jälkeen tulivat pneumonia (14,7 %, sisältää yhden vastasyntyneen), urogenitaali-infektiot (7,8 %), luu- ja nivelinfektiot (7,8 %, osteomyeliitit ja artriitit) sekä keskushermostoinfektiot (4,9 %). Keskushermostoinfektioista 80 % oli vastasyntyneillä, ja ero aikuisiin oli myös tilastollisesti merkitsevä (Fisherin $p=0,000$). Jäljelle jäävä ryhmä muuten kattaa 7,8 % infektiosta ja sisältää mm. lymphangiitin, ylähengitystieinfektion, endokardiitin ja aortiitin.

Bakteeriryhmittäin jaoteltuna jakaumat pysyivät kutakuinkin samankaltaisina. GAS-ryhmässä oli tilastollisesti merkitsevästi muita suurempi osuus keuhkokuumeita (25,0 %, Pearsonin Chineliö $p=0,030$). Iho- ja pehmytkudosinfektiot olivat suurin ryhmä (50,0 %) myös GAS-potilailla, tämän jälkeen tulivat keuhkokuumeet, sitten urogenitaalielimet (11,1 %), sitten pelkät bakteremiat (8,3 %), ja lopuksi luu- ja nivelinfektiot sekä ryhmä muu molemmat 2,8 % osuudella. Keskushermostoinfektioita ei GAS-ryhmään tässä tutkimuksessa sattunut.

GBS-ryhmässä oli muita ryhmiä merkitsevästi vähemmän iho-infektioita (28,6 % kaikista GBS-infektioista, Pearsonin Chineliö $p=0,022$), mutta ne olivat silti yleisin fokus myös tässä ryhmässä. Seuraavaksi yleisin ilmiö oli pelkkä bakteremia (22,9 %). Tämän jälkeen tulivat keskushermostoinfektiot, luu- ja nivelinfektiot sekä ryhmä muut kaikki 11,4 %:n osuuksilla. Keskushermostoinfektioiden ja bakteremioiden muita ryhmiä korkeampi esiintyvyys GBS:ssä oli tilastollisesti merkittävä löydös (keskushermostoinfektioille Fisherin $p=0,046$ ja

bakteremioille Fisherin $p=0,031$). Molemmat löydökset selittyvät vastasyntyneiden infektiolla. GBS-ryhmässä pienimmät osuudet jäivät keuhkokuumeille (8,6 %) ja urogenitaali-infektioille (5,7 %).

GCGS-infektioiden jakauma oli lähinnä yleistä jakaumaa eikä tilastollisia eroja löytynyt. Yleisin fokus oli iho ja pehmytkudos (54,8 %). Seuraavan paikan jakoivat keuhkokuumeet, luu- ja nivelinfektiot sekä ryhmä muut kaikki 9,7 %:n osuuksilla. Pelkkiä bakteremioita oli 6,5 % samoin kuin urogenitaali-infektioita. Keskushermostoinfektioille jäi 3,2 %:n osuus.

Taulukko 2: Pääinfektiofokus aiheuttajabakteerien mukaan jaoteltuna.

	Iho ja pehmytkudos	Keuhkokuume	Pelkkä bakteremia	Urogenitaali	Luu ja nivel	Keskushermosto	Muu ¹	Yhteensä (% infektiosta)
Kaikki ryhmät n (%)	45 (44,1%)	15 (14,7%)	13 (12,7%)	8 (7,8%)	8 (7,8%)	5 (4,9%)	8 (7,8%)	102
GAS n (%)	18 (50%)	9 (25,0%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)	1 (2,8%)	0	1 (2,8%)	36 (35,3%)
GBS n (%)	10 (28,6%)	3 (8,6%)	8 (22,9%)	2 (5,7%)	4 (11,4%)	4 (11,4%)	4 (11,4%)	35 (34,3%)
GCGS n (%)	17 (54,8%)	3 (9,7%)	2 (6,5%)	2 (6,5%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	3 (9,7%)	31 (30,4%)

¹ Lymfangiitti, ylähengitystieinfektio, endokardiitti, aortiitti. **Tummennettu** = osuuden ero muihin ryhmiin tilastollisesti merkitsevä, $p<0,05$

Kirurgista hoitoa vaati 18,6 % infektiosta. Tämä ryhmä sisältää mm. nivelen skopiapuhdistukset ja kroonisten haavojen saneeraukset, mutta ei nekrotisoivan faskiitin hoitoa eikä pelkkiä punktioita. Luu ja nivelinfektiot lisäsivät kirurgisen hoidon tarvetta (Fisherin testin $p=0,005$). Nekrotisoiva faskiitti todettiin 5 potilaalla (4,9 %). Aiheuttajamikrobit olivat sekalaisia (GAS 2 kpl, GBS 2 kpl ja GCGS 1 kpl). Potilaista 2 (40 %) kuoli. Toksiseen shokkioirehtymään liittyvä monielinvaurio oli kirjattu vain yhdelle potilaalle (1,0 %). Pienen n-luvun vuoksi tilastollista yhteyttä eri bakteeriryhmiin tai infektion lähtökohtiin ei näistä vakavammista komplikaatioista löytynyt.

Streptokokkiveriljelylöydöksestä 28 vuorokauden sisällä kuolleita oli 5 kappaletta (4,9 %). Korkein kuolleisuus oli GBS-ryhmässä (3 kappaletta, 8,6 % GBS-tapauksista, ero muihin ei merkitsevä, Fisherin testi $p=0,220$). GAS- ja GCGS-ryhmissä molemmissa kuolleita oli 1 kappale (0,03 %). Kuolleista kahdelle (40 %) tehtiin obduktio. Kuolleiden keski-ikä oli 75,8 vuotta. Kun huomioidaan kaikki potilaat, kuolleet olivat keskimääräistä 23,9 vuotta vanhempia (75,8 vs 51,9 v; 95 %:n luottamusväli 15,2; 32,5 v; t-testin $p=0,000$, Mann-Whitneyn U, $p=0,030$) ja kun pelkät aikuiset 17,3 vuotta vanhempia (75,8 vs 58,5 v; 95 %:n luottamusväli 9,0; 25,6v; t-testin $p=0,001$, Mann-Whitneyn U, $p=0,050$). Yksikään kymmenestä

vastasyntyneestä ei kuollut. Muilla altistavilla tekijöillä kuten perussairauksilla tai infektion monimikrobiaalisuudella ei ollut tilastollista yhteyttä kuolemiin.

Tehohoitoa sai 32,4 % potilaista (Taulukko 1). Tehohoidon keskiarvokesto oli 9,9 vrk, mediaanikesto 3,0 vrk ja vaihteluväli 1-159 vrk:ta. Tehohoidolle altistavia tekijöitä analysoitaessa ilmeni, että vastasyntyneistä 80 % sai tehohoitoa. Aikuisista 28,6 % sai tehohoitoa, ja ero aikuisten ja lasten välillä oli tilastollisesti merkittävä (Fisherin testi $p=0,002$). Koska lapsilla on aikuisia vähemmän perussairauksia, analysoitiin tehohoidolle altistavat tekijät myös erikseen pelkille aikuisille. Aikuispotilailla, joilla oli mikä tahansa perussairaus, oli kohonnut riski joutua tehohoitoon (Pearsonin Chin neliö $p=0,009$). Yksittäisistä sairauksista diabetes ja krooniset keuhkosairaudet lisäsivät myös aikuisten alttiutta joutua tehohoitoon (diabetekselle Pearsonin Chin neliö $p=0,044$ ja keuhkotaudeille Fisherin testin $p=0,036$). Aiheuttajabakteerilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä tehohoitoon joutumiselle. Myöskään aikuispotilaiden ikä ei altistanut tehohoidolle tilastollisesti merkitsevästi (keskimääräinen ikä tehohoidetuilla 65,2 vs. ei-tehohoidetuilla 57,1 v; t-testin $p=0,084$).

Sairaalahoidon kesto tutkimuksen kohteena olevissa klinikoissa (OYS tai OAS) oli keskiarvolta 14,6 vuorokautta mediaanihoitoajan ollessa 8,5 vuorokautta. Keskiluvun ja keskiarvon eroa selittää suuri vaihteluväli. Lyhin sairaalassaolojakso oli 2 vrk ja pisin 198 vrk. Poikkeuksellisen pitkään sairaalassa ollut potilas oli pieni keskonen. Hoitoaikaa koskevissa analyyseissä joukosta poistettiin tämä jakaumaa vääristävä tekijä, jolloin hoitoajan keskiarvokestoksi tuli 12,8 vrk keskiluvun ollessa 8,0 vrk (Taulukko 3).

Hoitoaika vaihteli aiheuttajabakteerin mukaan (Taulukko 3). Lyhin hoitoaika oli GAS-potilailla (keskimäärin 9,9 vrk:ta eli 4,4 vrk:ta muiden bakteerien aiheuttamia infektioita lyhempi; 95 %:n luottamusväli 0,3; 8,6 vrk; t-testin $p=0,037$). GBS-ryhmässä hoitoaika oli 11,4 vrk:ta (ero ei merkitsevää, t-testin $p=0,405$). GCGS-ryhmän potilailla oli puolestaan muita ryhmiä pitempi hoitoaika (17,6 vs. 10,7 vrk:ta; 95 %:n luottamusväli 1,0; 12,9 vrk; t-testin $p=0,024$, Mann-Whitneyn U, $p=0,015$). Monimikrobiaalisissa infektioissa oli yhden bakteerin aiheuttamia infektioita 10,4 vuorokautta pitempi kokonaishoitoaika (22,4 vs. 10,0 vrk; 95 %:n luottamusväli 1,99; 18,8 vrk; t-testin $p=0,016$). Myös tehohoitoaika oli muita keskimäärin 13,3 vrk:ta pitempi (16,8 vs. 3,5 vrk:ta, 95 %:n luottamusväli 0,71; 25,8 vrk; t-testin $p=0,044$). Tehohoitoon joutuminen pidensi kokonaishoitoaikaa keskimäärin 11,6 vrk:ta (17,0 vrk vs. 10,7 vrk ilman tehohoitoa, Mann-Whitneyn U, $p=0,004$).

Taulukko 3: Infektion vakavuutta kuvaavat muuttujat aiheuttajabakteerin mukaan määriteltynä

	Kaikki ryhmät						
	yhteensä	GAS	P-arvo	GBS	P-arvo	GCGS	P-arvo
Hoitoaika sairaalassa* ka. Vrk	12,8	9,9	0,037^t	11,4	0,405 ^t	17,6	0,015^{mw}
Antibiootihoidon kokonaiskesto* ka. Vrk	21,3	19,0	0,149 ^t	17,1	0,065 ^t	30,9	0,001^{mw}
I.v. antibiootihoidon kesto* ka. Vrk	13,5	10,8	0,031^t	11,7	0,271 ^t	18,5	0,006^{mw}
CRP max.	222,0	255,5	0,009^t	175,1	0,000^t	235,9	0,341 ^t
Leukosyytit max. !	17,7	19,3	0,177 ^t	16,5	0,308 ^t	17,2	0,726 ^t
Lämpö °C max.	38,4	38,6	0,170 ^t	38,1	0,008^t	38,6	0,291 ^t
Kuumeen (>37,5°C) kesto ka. Vrk	4,2	3,9	0,637 ^t	2,7	0,031^{mw}	6,4	0,036^{mw}

P-arvot kuvaavat eroa kyseinen ryhmä vs. kaksi muuta ryhmää yhteen laskettuna (esim. Hoitoajan keskiarvo GAS vs. GBS ja GCGS)

* Hoitoaikoja koskevista laskuista on poistettu yksi keskosena syntynyt potilas, jonka 198vrk:n sairaalahoitoaika väärästi jakaumaa.

! Leukosyytti-arvoista on poistettu yksi akuuttia leukemiam sairastanut potilas, jolla oli poikkeuksellisen korkea arvo perustautiin liittyen

t=t-testi mw=Mann-Whitneyn testi

Infektion vakavuutta ja toisaalta elimistön immuunivastetta kuvaavista muuttujista tutkittiin korkein mitattu kuume, CRP- ja leukosyytti-arvo sekä kuumeen kesto (Taulukko 3). Korkein CRP oli keskimäärin 222,0 mg/l vaihteluvälin ollessa 30–446 mg/l. Korkein leukosytoosi oli keskimäärin $17,7 \times 10^9/l$. Analysoitavasta joukosta poistettiin yksi potilas, jolla oli akuutin leukemian vuoksi poikkeavan korkea leukosyytti-arvo. Lähes kaikilta potilailta (98,0 %) oli mitattu lämpötila ainakin kerran sairaalajakson aikana. Keskimääräinen korkein mitattu lämpö oli 38,4 astetta. 18,0 %:lla mitatuista potilaista ei ollut kuumetta (lämpö <37,5). Kirjausten perusteella arvioiden kuumeen kesto oli keskimäärin 4,2 vrk, vaihteluväli 0–30 vrk.

Jaoteltuna aiheuttajabakteereiden mukaan GAS-potilaille oli muita merkitsevästi korkeampi CRP:n maksimi-arvo (GAS keskimäärin 255,5 mg/l vs. muut 203,5 mg/l; 95 %:n luottamusväli erolle 13,0; 90,6 mg/l; t-testin $p=0,009$). Leukosyytit olivat GAS-ryhmässä keskimäärin $19,3 \times 10^9/l$, korkein mitattu kuume 38,6 ja kuumeen kesto 3,9 vrk:ta.

Vastaavasti GBS-ryhmässä CRP oli keskimäärin 175,1 mg/l, korkein leukosytoosi $16,5 \times 10^9/l$, korkein kuume 38,1 ja kuumeen kesto 2,7 vrk:ta. GBS-ryhmälle laskettiin samat arvot vielä erikseen pelkille aikuispotilaille, jolloin CRP oli keskimäärin 195,3 mg/l, leukosytoosi $13,5 \times 10^9/l$, kuume 38,1 astetta ja kuumeen kesto 3,0 vrk:ta. Vertailussa muihin ryhmiin GBS:ssä oli tilastollisesti merkitsevästi muita matalampi CRP sekä kun huomioidaan vastasyntyneet että ilman niitä (vastasyntyneiden kanssa keskimäärin 71 mg/l matalampi; 95 %:n luottamusväli 33,5; 109,1 mg/l; t-testin $p=0,000$, ilman vastasyntyneitä 51 mg/l

matalampi; 95 %:n luottamusväli 9,3; 92,8 mg/l; t-testin $p=0,017$). Lisäksi GBS-potilailla oli sekä kaikki potilaat että pelkät aikuiset huomioiden keskimäärin 0,5 astetta matalampi kuume (kaikille potilaille 95 %:n luottamusväli 0,1; 0,9 astetta; t-testin $p=0,008$ ja pelkille aikuisille 95 %:n luottamusväli 0,1; 0,9; t-testin $p=0,026$). GBS-potilaiden kuumeilun kesto oli kaikki potilaat huomioiden myös lyhempi (keskimäärin 2,3 vrk lyhempi; Mann-Whitneyn U, $p=0,031$). Pelkillä aikuispotilailla kuumeen kestossa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa ($p=0,285$).

GCGS-ryhmässä keskimääräinen maksimi CRP oli 235,9 mg/l, leukosyytit $17,2 \times 10^9/l$, kuumehuippu 38,6 astetta ja kuumeen kesto 6,4 vrk:ta. Kuumeen kesto oli tilastollisesti merkitsevästi muita ryhmiä keskimäärin 3,1 vuorokautta pitempi (95 %:n luottamusväli 0,6; 5,5 vrk; t-testin $p=0,015$).

Samoin todettiin, että tehohoidetuilla potilailla oli ei-tehohoidettuja korkeampi leukosytoosi (keskimäärin 20,5 vs. $16,4 \times 10^9/l$) ja vastaavasti matalampi kuume (38,2 vs. 38,5) astetta (leukosytoosille t-testin $p=0,042$ ja kuumeelle Mann-Whitneyn U, $p=0,042$).

3.5. Infektioiden antibioottihoito

Potilasasiakirjamerkintöjen perusteella kaikki potilaat saivat vähintään yhtä antibioottia sairaalahoitajaksonsa aikana. 81 potilasta (79,4 %) sai kahta tai useampaa antibioottia, 52 (51,0 %) kolmea tai useampaa ja 25 (24,5 %) neljää tai useampaa antibioottia. Käytetyt antibioottitiedot on kerätty potilasasiakirjamerkinnöistä. Ensimmäiseksi mainittu antibiootti on merkitty ensilinjan antibiootiksi, mutta on mahdollista, että tiedonkeruumenetelmän vuoksi erityisesti toisen ja kolmannen linjan lääkevaihtoehdot eivät ole täysin luotettavia.

Yleisin ensimmäisen linjan valinta oli kefalosporiini (käytännössä kefuroksiimi, yhden kerran kefaklori) 69 potilaalla (67,6 %). Tämän jälkeen yleisin valinta oli piperasilliini-tatsobaktaami-yhdistelmä 15,7 %. G-penisilliini oli ensilinjan valinta vain 5 tapauksessa, ja näistäkin 2 oli neonataalisepsiksiä (20 % neonataalisepsiksistä). Yksittäisissä tapauksissa ensilinjan valintana oli myös fluorokinoloni, klindamysiini, karbapeneemi tai vankomysiini. Ensimmäisen linjan antibiootti vaihdettiin hoitosuosituksen mukaisesti g-penisilliiniin 19 kertaa (19,6 % tapauksista, joissa ei oltu aloitettu g-penisilliinillä). Kefalosporiiniin vaihdettiin 8 kertaa (24,2 % tapauksista, joissa ei oltu aloitettu kefalosporiinilla). GAS:n hoidossa suositettua

klindamysiiniä käytettiin 21 kertaa (58,3 % GAS tapauksista).

Antibiootihoidon kesto arvioitiin potilaskertomuksen perusteella. Täten 82,4 %:lle potilaista voitiin määrittää suonensisäisen antibiootihoidon kesto. Antibiootihoidon kokonaiskestoksi kirjattiin sairaalalääkärin ohje jatkohoidosta, mikäli sellainen oli potilasasiakirjoihin tarkkaan merkitty. Siten vain 60,1 %:lla potilaista voitiin arvioida hoidon kokonaiskesto. Kokonaiskesto oli keskimäärin 23,4 vrk mediaanin ollessa 21 vrk ja vaihteluvälin 2-150 vrk. Kun joukosta poistettiin pitkään sairaalahoidossa ollut jakaumaa vääristävä keskospotilas, saatiin kokonaiskeston keskiarvoksi 21,3 vrk ja mediaaniksi 20,0 vrk. Suonensisäisen antibiootihoidon kesto oli keskiarvoltaan 15,1 vrk, mediaani 10 vrk ja vaihteluväli 2-150 vrk. Ilman sekoittavaa keskosta keskiarvo oli 13,5 vrk ja mediaani 10 vrk (Taulukko 3).

Antibiootihoidon kestoja koskevissa ryhmäanalyyseissä jätettiin huomioimatta jakaumaa vääristävä potilas. GAS-ryhmässä kokonaishoidon kesto oli keskimäärin 19,0 vrk:ta. Suonensisäistä antibioottia annettiin keskimäärin 10,8 vrk:ta, mikä on muihin ryhmiin verrattuna keskimäärin 2,3 vrk:ta lyhemmin (95 %:n luottamusväli 0,4; 8,2 vrk, t-testin $p=0,031$). GBS-ryhmässä kokonaishoitoaika oli keskimäärin 17,1 vrk:ta ja suonensisäinen hoito kesti 11,7 vrk:ta. Tilastollisesti merkittäviä eroja ei löytynyt. GCGS-ryhmässä oli muita merkittävästi pitempi hoidon kokonaiskesto (30,9 vs. 19,1 vrk:ta; Mann-Whitneyn U, $p=0,001$). Suonensisäistä hoitoa annettiin myös muita ryhmiä pitempään (18,5 vs. 11,4 vrk:ta; Mann-Whitneyn U, $p=0,006$).

4. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämä retrospektiivinen poikittaistutkimus selvitti OYS:n mikrobiologian laboratoriossa vuosina 2012–2013 veri- ja likvorviljelyllä todettuja beta-hemolyyttisiä streptokokkilöydöksiä. Pääpaino oli potilaissa, joita oli hoidettu OYS:ssa ja OAS:ssa, koska näiden sairaaloiden potilasasiakirjat olivat saatavilla. Merkittävimpinä löydöksinä voidaan pitää GCGS-ryhmän infektioiden ilmaantuvuuden kasvua ja kansallisista suosituksista poikkeavia hoitokäytäntöjä. Silmiinpistävää on myös tavallista matalampi kuolleisuus ja korkeampi tehohoitopotilaiden osuus, joille tarjoutuu kuitenkin luonnollinen selitys.

GAS-infektioita on vuosina 2012–2013 merkitty THL:n tartuntatautien rekisteriin PPSHP:n

alueella yhteensä 40 kappaletta. Tässä tutkimuksessa ilmaantuvuuden laskuun käytettiin 102 tunnetun potilaan jakaumasta ekstrapoloitua lukua 49. Siten tutkimuksessa laskettu ilmaantuvuus 6,0/100000/v on virallista korkeampi. Samoin GBS-infektioita oli laskennallisesti THL:n tilastoa enemmän (47 vs. 39 kpl) ja ilmaantuvuus 5,9/100000/v virallista korkeampi (5). Vastasyntyneiden GBS-bakteremioita todettiin aiempia tutkimuksia vastaava määrä, eikä tässä tule kyseeseen laskentaharha, koska tutkimuksessa olivat mukana molemmat alueen synnytys sairaalat (10).

G- ja C-ryhmien löydöksiä THL:n tartuntatautien rekisteri ei tilastoi. On väärin olettaa, että tutkimuksessa arvioitu A- ja B-ryhmän ylimäärä voisi kaikki ollakin GCGS-ryhmän infektioita. Aiemmin GCGS-infektioiden ilmaantuvuus Suomessa on ollut luokkaa 2,6/100000/v, ja tässä tutkimuksessa sen arvioitiin olevan 5,2/100000/v (8). Siten voidaan melko luotettavasti todeta, että GCGS-infektioiden ilmaantuvuus on nousussa, mikä on havaittu aiemmin myös Pirkanmaan seudulla (9). GCGS-ilmaantuvuuden kasvun on arveltu johtuvan väestön ikääntymisestä. Selitystä puoltaa tämän tutkimuksen vahvistama löydös, jonka mukaan GCGS-infektiot ovat tyypillisiä iäkkäillä. Tämä tutkimus tukee myös viimeaikaista käsitystä invasiivisten GBS-infektioiden yleistymisestä aikuisilla, sillä 71,4 % lopulliseen analyysiin päätyneistä GBS-potilaista oli aikuisia. Vastaavasti aiemmissä tutkimuksissa todettu GAS-infektioiden korkeampi esiintyvyys nuoremmilla ja terveemmilla potilailla toistui myös tässä aineistossa, kun vertailtiin vain aikuispotilaita (4).

Infektiolle altistavien tekijöiden arvioiminen kärsi jonkin verran erikoissairaanhoidon potilasasiakirjojen puutteellisesta kattavuudesta. Aiempia tutkimuksia vastaten voidaan kuitenkin todeta, että invasiiviset beta-hemolyyttiset streptokokki-infektiot vaivaavat erityisesti ihmisiä, joilla on jokin perussairaus (7, 11). Sairauksista yleisimpiä olivat diabetes (21,6 %:lla) ja immunosuppressio (17,6 %:lla). Yleistä oli myös tupakointi (21,6 %). Sairauksien merkitys korostui GCGS-ryhmässä, ja ero muihin ryhmiin oli tilastollisesti merkittävä. Vastaava tulos saatiin myös muutama vuosi sitten suuremmassa yhdysvaltaistutkimuksessa (18).

Infektion lähtökohtien tarkastelu ei tuottanut tilastollisesti merkittäviä eroja eri beta-hemolyyttisten streptokokkiryhmien välille. Kaikille infektioille yleisin lähtökohta oli iho, vaikkakin arvion luotettavuus kärsii retrospektiivisestä tiedonkeruumenetelmästä. Löydös vastaa aiempia tutkimuksia (3, 9, 14). Infektioiden kliininen pääilmentymä voitiin jälkikäteenkin arvioida lähes kaikilta potilailta. Tyypillisin ilmiö oli kaikilla bakteeriryhmillä

iho- ja pehmytkudosinfektiot. Lisäksi esiintyi pneumoniam, luu- ja nivelinfektioita sekä urogenitaali- ja keskushermostoinfektioita. Keskushermostoinfektiot olivat tyypillisiä vastasyntyneille, ja sitä kautta niitä esiintyi erityisesti GBS-infektioissa. Vastasyntyneiden meningiittien esiintyvyys oli aiempia tutkimuksia korkeampi, mutta potilaiden lukumäärä niin pieni, että tästä on vaikea vetää johtopäätöksiä (11). Pneumoniam todettiin erityisesti GAS-ryhmässä. Myös yksittäisiä harvinaisempia löydöksiä kuten lymphangiitti, artriitti, endokardiitti kirjattiin. Löydökset vastaavat aiempia tutkimuksia (3, 14).

Nekrotisoiva faskiitti todettiin viidellä potilaalla (4,9 %). Huomionarvoista on aiempiin tutkimuksiin verrattuna pieni esiintyvyys GAS-ryhmässä ja vastaavasti suuri esiintyvyys GBS-ryhmässä (14). Ero eri ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä ja voi hyvin johtua potilasaineiston pienestä luvusta. Strep. TSS ja siihen liittyvä monielinvaurio oli kirjattu vain yhdelle potilaalle. Aiempien tutkimusten perusteella erityisesti GAS-ryhmässä olisi voinut odottaa enemmänkin tapauksia (3). Myös kuolleisuus oli huomattavasti alhaisempi kuin aiemmissä tutkimuksissa sekä aikuisilla että vastasyntyneillä (3, 4, 7, 11). Pienen lukumäärän vuoksi kuolemalle altistavia tekijöitä ei korkeaa ikää lukuun ottamatta voitu todeta. Aiemmissä tutkimuksissa on kuitenkin todettu nekrotisoivan faskiitin ja Str. TSS:n nostavan kuolleisuutta, joten näiden vakavien komplikaatioiden alhainen esiintyvyys aineistossa osin varmasti selittää matalaa kuolleisuutta.

Huomionarvoista on myös tehohoitoa vaatineiden potilaiden suuri osuus aiempiin pohjoismaisiin tutkimuksiin verrattuna kaikissa streptokokkiryhmissä (13, 14). Kaikista potilaista tehohoitoa sai 32,4 % ja aikuisistakin 28,6 %. Tämä siitä huolimatta että vakavia komplikaatioita kuten nekrotisoivaa faskiittia ja Strep. TSS:a esiintyi verrattain vähän. Aikuispotilaiden tehohoitoon joutumiselle altistivat tässä tutkimuksessa diabetes ja krooniset keuhkosairaudet, mutta näiden tekijöiden esiintyvyys potilasaineistossa ei eronnut aiemmista tutkimuksista eivätkä ne siten selitä tehohoidettujen potilaiden suurta määrää (7, 11).

On mielenkiintoista spekuloida, onko mahdollisesti matalammalla tehohoitokynnyksellä yhteys tutkimuksessa todettuun alhaisempaan kuolleisuuteen. Aiempien tutkimuksissa aikuisten beta-hemolyyttisten streptokokki-infektioiden kuolleisuus on Suomessa ja maailmalla ollut 15 %:n luokkaa (3). Tässä tutkimuksessa kuitenkin vain 4,9 % potilaista kuoli. Tehohoitoa on aiemmissä tutkimuksissa saanut 25–30 % GAS-potilaista ja vielä harvempi muissa ryhmissä (13, 14). On kuitenkin mahdollista, että kuolemien ja tehohoidon epäsuhdalle tässä

tutkimuksessa löytyy luonnollinen selitys. Suomalaisessa hoitokäytännössä terveyskeskuksen vuodeosastolla hoidetaan potilaita, joille on tehty erilaisia hoidonrajauksia vaikeiden perussairauksien vuoksi. Niinpä kenties potilailla, joiden tietoja ei löytynyt OYS:n potilasasiakirjoista, saattoi olla tutkittua ryhmää korkeampi kuolleisuus. Vastaavasti tehohoitoa ei ole saatavilla terveyskeskuksissa ja aluesairaalassa, mikä vääristää tehohoidettujen potilaiden osuutta todellista suuremmaksi. Mikäli tehohoitoon joutuneet lasketaan 138 potilaan kokonaisjoukkoa käyttäen, on tehohoidettuja maltillisempi osuus 24,6 %. Ennen kuin säännätään selvittämään sairaaloiden tehohoitokäytäntöjen yhteyttä kuolemiin, tulisi tutkia kuinka moni 36:sta OYS:n ja OAS:n ulkopuolella hoidetusta kuoli infektiionsa, ja arvioida kuolleisuutta uudelleen tässä valossa.

Hoitoaika tutkituissa sairaaloissa vaihteli aiheuttajan mukaan ollen keskimäärin 14,6 vuorokautta. Lyhin hoitoaika oli GAS-ryhmässä ja pisin GCGS-ryhmässä. GCGS-potilaat myös kuumeilivat muita ryhmiä pitempään. Ero selittynee sillä, että GAS-ryhmän potilaat olivat muita nuorempia ja GCGS-potilaat puolestaan iäkkäämpiä ja sairaampia. Monimikrobiaalisuus ja tehohoito pidensivät myös sairaalahoitoaikaa odotetusti. GAS-potilailla oli keskimäärin muita huomattavasti korkeampi CRP, mikä kertonee jotain bakteerin patogeenisyydestä vakavien komplikaatioiden harvinaisuudesta huolimatta.

Infektioiden antibioottihoitoa tutkittaessa todettiin, että suonensisäistä antibioottia annettiin keskimäärin 15,1 vuorokautta ja kokonaisantibioottihoitoaika oli 23,4 vuorokautta. Löydös osuu yleisten suositusten yläkanttiin (3). Merkittävämpää on kuitenkin mikrobilääkkeiden suositustenvastainen käyttö. Epäselvän avohoitoalkuisen septisen infektion hoito aloitetaan yleisesti suonensisäisellä kefuroksiimilla, mutta suomalaiset suositukset kehottavat vaihtamaan antibiootin G-penisilliiniin mikrobiviljelyn valmistuttua (3). Tutkituista potilaista vain 22,5 % sai sairaalahoitonsa aikana G-penisilliiniä. Vastaavasti kefalosporiineja annettiin kolmelle neljästä. Löydös ei selity monimikrobiaalisten infektioiden määrällä, joita oli 8 kpl (7,8 %). GAS-infektioissa suositeltua klindamysiiniä käytettiin vain 58,3 %:ssa tämän ryhmän infektioita. Tietojen keruu potilasasiakirjamerkintöjen pohjalta voi osin vääristää näitä tuloksia. Tutkimuksen perusteella vaikuttaisi kuitenkin siltä, että kohteena olleiden sairaaloiden klinikoita on tarpeen muistuttaa invasiivisten beta-hemolyyttisten streptokokki-infektioiden hoitosuosituksista, jottei tarpeettomasti käytettäisi liian laajakirjoisia antibiootteja.

Invasiivisten GCGS-infektioiden ilmaantuvuus PPSHP:n alueella on siis tutkimuksen mukaan

nousussa, mutta arvion luotettavuutta häiritsee se, ettei kaikista laboratorissa todetuista tapauksista saatu tietoa aiheuttajabakteerista. Löydös saattaa selittyä väestön ikääntymisellä, sillä GCGS on tutkimuksen mukaan erityisen yleinen iäkkäillä ja kroonisesti sairailta. Beta-hemolyttiset streptokokki-infektiot ovat tyypillisesti ihoalkuisia, ja niiden kliinisen manifestaatiot liittyvät yleisimmin ihoon ja pehmytkudoksiin. GAS aiheutti tässä tutkimuksessa muita enemmän pneumonioita ja GBS vastasyntyneiden vuoksi enemmän meningiittejä. Nekrotisoivaa faskiittia todettiin odotettua harvemmin samoin kuin toksista shokkioireyhtymää. Kuolleisuus oli matala ja tehohoitoa saaneiden potilaiden osuus korkea, mikä voi kuitenkin selittyä perusterveydenhuollon potilasasiakirjojen puuttumisella. Infektioiden hoito ei noudattanut hoitosuosituksia, vaan G-penisilliinin sijaan käytettiin yleisesti laajempikirjoisia antibiootteja eikä GAS-infektioissa aina muistettu klindamysiiniä. Jatkossa olisi syytä selvittää potilaiden hoitoa myös muissa alueen terveydenhuollon yksiköissä, sekä laajentaa tutkimus koskemaan pitempää aikaväliä, jotta saataisiin parempi käsitys näistä infektioista PPSHP:n alueella.

Kiitos oyl Tytti Raudaskoskelle raskaudenaikaista GBS-profylaksiaa käsittelevistä neuvoista ja tutkija Risto Bloigulle tilastollisen analyysin opettamisesta.

5. KIRJALLISUUSLUETTELO

1. Mascini EM, Willems RJL. Streptococci, enterococci and other catalase-negative cocci. Kirjassa: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, toim. Infectious Diseases 3rd Edition. Elsevier & Mosby 2010, s. 1645-59.
2. Ruoff KL, Bisno AL. Classification of Streptococci. Kirjassa: Mandell G, Bennett J, Dolin R, toim. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7. painos. Philadelphia: Elsevier 2009, s. 2591-2.
3. Rantala S. Beetahemolyttisten streptokokkien aiheuttamat bakteremiat aikuisilla. Duodecim 2013;129:1477-84
4. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. Kirjassa: Mandell G, Bennett J, Dolin R, toim. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7. painos. Philadelphia: Elsevier 2009, s. 2593-610.
5. THL. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Tartuntatautirekisteri. www.thl.fi/ (31.12.2014)
6. THL. Infektiouutiset: Vakavat A-ryhmän streptokokki-infektiot lisääntyneet Ruotsissa. Julkaistu verkossa 26.4.2013 <https://blogi.thl.fi/web/infektiouutiset/etusivu/-/blogs/vakavat-a-ryhman-streptokokki-infektiot-lisaantyneet-ruotsissa>.
7. Sinner SW, Tunker AL. Viridans Streptococci, Groups C and G streptococci, and Gemella species. Kirjassa: Mandell G, Bennett J, Dolin R, toim. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7. painos. Philadelphia: Elsevier 2009, s. 2667-80.
8. Jaakola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R, ym. Tartuntataudit Suomessa 2011. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Raportti 36/2012, s. 42 – 48
9. Rantala S, Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis bacteremia: an emerging infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(8):1303-10.
10. Uotila J, Lyytikäinen O. Vastasyntyneen varhaisen B-ryhmän streptokokki- infektion ehkäisy. Suom Lääkäril 2012;67:3768-72
11. Edwards MS, Baker CJ. Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus). Kirjassa: Mandell G, Bennett J, Dolin R, toim. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7. painos. Philadelphia: Elsevier 2009, s. 2655-66.
12. Rantala S, Vuopio-Varkkila J, Vuento R, ym. Clinical presentations and epidemiology of beta-haemolytic streptococcal bacteraemia: a population-based study. Clin Microbiol Infect; 2009;15:286-8.
13. Rantala S, Vuopio-Varkkila J, Vuento R, ym. Predictors of mortality in beta-hemolytic streptococcal bacteremia: a population-based study. J Infect. 2009;58(4):266-72.
14. Ekelund K, Skinhoj P, Madsen J, ym. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999-2002: epidemiological and clinical aspects. Clin Microbiol Infect.

2005;11(7):569-76.

15. Klemetti R, Hakulinen-Viitanen T toim. THL. Äitiysneuvolaopas - Suosituksia äitiysneuvolatoimintaan. THL 2013 s122-5

16. Vääräsmäki M, Tekay A. Suositus lapsivedenmenoon, synnytykseen ja sektioon liittyvästä antibioottiprofylaksiasta Oulun yliopistollisessa sairaalassa.

17. Gunell M, Jalava J. Bakteerien mikrobilääkeresistenssi Suomessa - Finres 2012. THL 2014.

18. Broyles LN, Van Beneden C, Beall B, ym. Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic streptococci of groups other than A and B. Clin Infect Dis. 2009;48(6):706-12.
